

PROGETTO MINDSET
MATERIALE PREVISTO PER SPEDIZIONI

Razionale dello studio

Il mesotelioma pleurico (MP) è un tumore raro che origina dalla membrana sierosa che riveste i polmoni ed è causato quasi esclusivamente dalla esposizione ambientale o professionale all'asbesto. La sua incidenza nella popolazione generale è bassa (3 casi su 100.000 persone/anno), mentre in Italia si stimano circa 2.000 nuovi casi all'anno, con maggiore incidenza in alcune aree specifiche, ad esempio la provincia di Alessandria, dove si stimano circa 50 casi su 100.000 persone/anno, tale da potersi considerare "endemico" in alcune regioni. Associato ad una cattiva prognosi ed opzioni terapeutiche limitate, la resezione chirurgica radicale non è sempre tecnicamente eseguibile e la sua rilevanza clinica è tuttora dibattuta. Dal 2003 il trattamento sistematico con chemioterapia a base di platino e pemetrexed ha rappresentato la principale strategia terapeutica per il MP non suscettibile di resezione chirurgica radicale; dal 2021, l'introduzione della combinazione degli immunoterapici anti-PD1 e anti-CTLA4 nivolumab e ipilimumab ha procurato un beneficio significativo, rappresentando una nuova opzione terapeutica, almeno per la istologia non-epitelioide in Italia. Infine, di recente la combinazione di chemioterapia standard con anticorpo anti-PD1 pembrolizumab, ha fallito nel dimostrare un miglioramento clinicamente significativo in OS in un ampio studio randomizzato di fase III. Attualmente, un'ampia percentuale di pazienti affetti da MP non riceve beneficio dall'immunoterapia né dalla chemioterapia. C'è bisogno, pertanto, di identificare dei biomarcatori affidabili per definire la migliore strategia terapeutica, essendo il tipo istologico di fatto l'unico biomarcatore di cui, ad oggi, sia provata l'utilità (quello non-epitelioide sembra ricevere maggior beneficio clinico dal trattamento combinato di nivolumab + ipilimumab). Pochi sono i dati disponibili circa il ruolo di alcune alterazioni genomiche come la perdita di CDKN2A o NF2, associate ad una prognosi infastidita, mentre alcune caratteristiche trascrittomiche del microambiente tumorale, come la presenza di strutture linfoidi terziarie, sembrano associate ad una prognosi migliore. Score prognostici basati sulla combinazione di variabili cliniche, come il CALGB e EORTC, utili in passato, con l'avvento della immunoterapia potrebbero essere ritenuti superati. Infine, nonostante sia nota la forte correlazione con l'esposizione all'asbesto, scarsa evidenza è disponibile al momento relativamente all'impatto dell'entità di questa esposizione sulla prognosi dei pazienti affetti da MP. In considerazione di ciò, abbiamo sviluppato MINDSET (Multiomic aNalysis to Develop a predictive Signature in plEural mesoThelioma), uno studio osservazionale prospettico in cui arruoleremo pazienti affetti da mesotelioma pleurico candidati ad intraprendere un trattamento di prima linea come da pratica clinica (chemioterapia a base di platino e pemetrexed oppure immunoterapia), e ne raccoglieremo i rispettivi campioni biologici per effettuare analisi prospettiche di biomarcatori.

Obiettivi:

Primario: identificare nuovi marcatori prognostici/predittivi clinici e molecolari nei pazienti affetti da MP, trattati e seguiti secondo le attuali linee guida, e valutati centralmente con i criteri mRECIST v1.1

Secondari:

- combinare le variabili cliniche e molecolari più promettenti per costruire un nuovo score prognostico e predittivo per pazienti con MP candidati ad intraprendere un trattamento di prima linea;
- identificare l'associazione tra esposizione all'asbesto e caratteristiche cliniche e molecolari del mesotelioma pleurico;
- identificare l'associazione tra le variabili cliniche e le caratteristiche molecolari del mesotelioma pleurico.

Disegno:

Lo studio è uno studio multicentrico osservazionale prospettico in cui sono coinvolti 4 centri italiani di riferimento per il mesotelioma pleurico ovvero:

- UO1: AOU Alessandria, centro coordinatore dello studio
- UO2: IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
- UO3: IRCCS G. Pascale di Napoli
- UO4: AOU San Marco/Rodolico di Catania.

Tutti i centri arruoleranno pazienti nello studio ma ogni centro ha in carico task differenti

- UO1: AOU Alessandria, centro coordinatore dello studio e responsabile dello studio delle fibre d'amianto su tessuto paraffinato

- UO2: IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, in carico di eseguire gli esperimenti biologici sui campioni di tessuto tumorale, versamento pleurico e campioni ematici. Tali campioni verranno inviati congelati a -80°C
- UO3: IRCCS G. Pascale di Napoli in carico della gestione dei dati e dell'analisi statistica
- UO4: AOU San Marco/Rodolico di Catania. In carico degli esperimenti di immunoistochimica sul tessuto tumorale paraffinato e del coordinamento delle spedizioni di materiale biologico tra i vari centri

Di seguito una breve istruzione operativa su come preparare, conservare e inviare i campioni tra i vari centri

Materiale Da Spedire a Genova

- **TESSUTO PER MICROAMBIENTE TUMORALE (A FRESCO! NON FORMALINA!) CONGELATO**
 - **QUANTITA'**: a seconda della disponibilità la massima possibile, frammenti di 2-4mm
 - **CONSERVAZIONE**:
 - **Consegna a Genova entro 24h (FRESCO)** : soluzione MACS TISSUE STORAGE SOLUTION almeno 10ml
 - **Consegna a Genova campione FROZEN**: da stoccare congelato a -80°C max 2 gg, poi in azoto liquido in FBS90%+DMSO10%
 - **SPEDIZIONE**:
 - A FRESCO (ghiaccio/siberini) ENTRO 24 ore dall'espianto
 - FROZEN in ghiaccio secco
- **TESSUTO PER ESTRAZIONE RNA:**
 - **QUANTITA'**: a seconda della disponibilità la massima possibile, frammenti di 2-4 mm
 - **CONSERVAZIONE**:
 - **Consegna a Genova entro 24h (FRESCO)** : soluzione MACS TISSUE STORAGE SOLUTION almeno 10ml
 - **Consegna a Genova campione FROZEN**: da stoccare congelato a -80°C in RNA later
 - **SPEDIZIONE**:
 - A FRESCO (ghiaccio/siberini) ENTRO 24 ore dall'espianto
 - FROZEN in ghiaccio secco
- **VERSAMENTO PLEURICO**
 - **QUANTITA'**: aliquote da 2ml
 - **CONSERVAZIONE**: congelare a -80° fino a spedizione
 - **SPEDIZIONE**: in ghiaccio secco
- **PELLET DI CELLULE DA VERSAMENTO PLEURICO**
 - **QUANTITA'**: a seconda della disponibilità la massima possibile
 - **CONSERVAZIONE**: congelare a -80° fino a spedizione in soluzione FBS90%+DMSO10%
 - **SPEDIZIONE**: in ghiaccio secco
- **PRELIEVO EMATICO**
 - **QUANTITA'**: minimo 24 ml massimo 50 ml
 - **CONSERVAZIONE**: Provette con EDTA (Tappo Viola)
 - **Consegna a Genova entro 24h (FRESCO)**: provette tappo VIOLA EDTA
 - **Consegna a Genova campione FROZEN**: da processare secondo manuale di laboratorio e congelare (una aliquota di pellet a secco e due aliquote in FBS90%+10%DMSO) a -80°C per massimo 2 giorni, poi in azoto liquido

- **SPEDIZIONE:**
 - A FRESCO (ghiaccio/siberini) ENTRO 24 ore dal prelievo
 - FROZEN in ghiaccio secco

Per i campioni sopracitati è necessario prevedere il trasporto dei campioni in ghiaccio/siberini per ogni singolo paziente, che verranno inviati da Alessandria, Catania e Napoli verso Genova.

NB: salvo diverse ottimizzazioni (ad es. due pazienti nella stessa seduta operatoria, per cui verrebbe eseguito un solo invio).

Materiale Da Spedire a Catania

- **TESSUTO PARAFFINATO PER STUDIO POPOLAZIONI LEUCOCITARIE INFILTRANTI IL TUMORE E REVISIONE ISTOLOGICA**
 - **QUANTITÀ:** 1 blocchetto in paraffina
 - **CONSERVAZIONE:** A TEMPERATURA AMBIENTE
 - **SPEDIZIONE:** A TEMPERATURA AMBIENTE OGNI 4 MESI

Per i campioni sopracitati è necessario prevedere il trasporto di circa 10- 15 campioni a temperatura ambiente ogni 3-4 mesi che verranno inviati da Alessandria, Genova, Napoli verso Catania.

- **TESSUTO CONGELATO PER STOCCAGGIO MATERIALE CONGELATO AOU RODOLICO.**
 - **QUANTITÀ:** 2 campioni 50 mg ciascuno, infiltrazione tumorale 50-70% (minimo 20%), in provette con tappo a vite
 - **10 ml di sangue in EDTA per paziente**
 - **CONSERVAZIONE:** congelati rapidamente dopo l'espianto e conservati a -80°C.
 - **SPEDIZIONE:** in ghiaccio secco in lotti ogni chirurgia toracica eseguita presso policlinico San Marco

Materiale Da Spedire ad Alessandria

- **TESSUTO PER STUDIO FIBRE DI ASBESTO**
 - **QUANTITÀ:** 1 BLOCCHETTO IN PARAFFINA
 - **CONSERVAZIONE:** A TEMPERATURA AMBIENTE
 - **SPEDIZIONE:** A TEMPERATURA AMBIENTE OGNI 2 MESI

Per i campioni sopracitati è necessario prevedere il trasporto di circa 10 campioni ogni 2 mesi che verranno inviati da Catania, Genova, Napoli verso Alessandria.

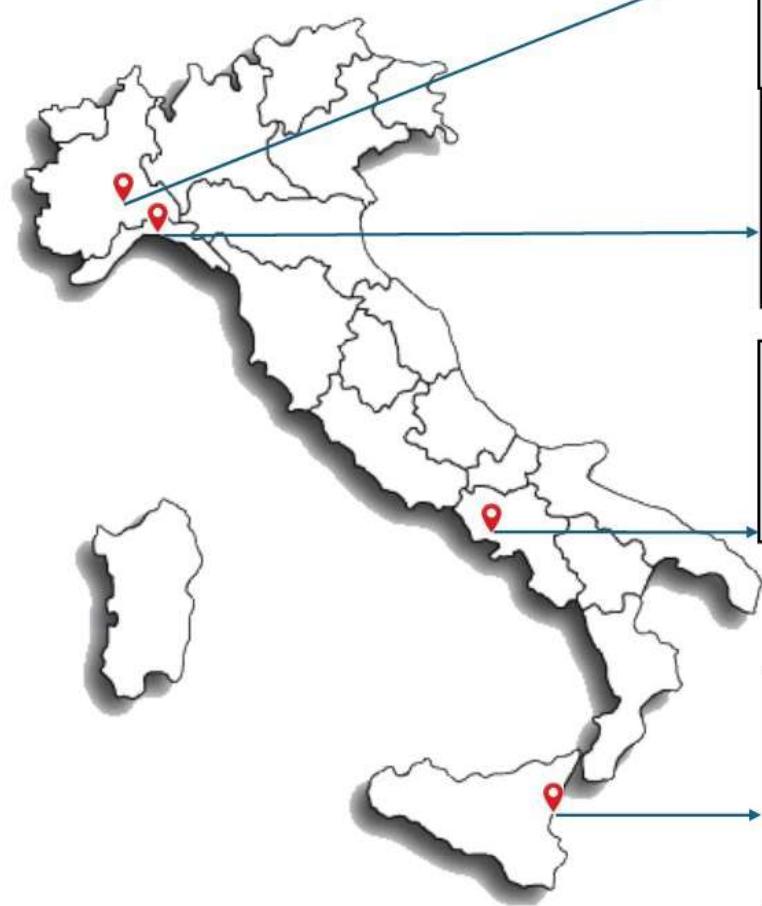
TABELLA RIASSUNTIVA

Tipo di campione	Modalità di spedizione	Periodicità invio	UO ricevente	UO inviante
Tessuto per Microambiente tumorale	<i>Fresco entro 24H, in soluzione MACS® Tissue Storage Solution, almeno 10ml con siberino *</i>	Ogni volta che il paziente esegue chirurgia	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
	Congelato, inviato in ghiaccio secco	Se conservato in azoto liquido, una volta al mese	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
Tessuto per Estrazione RNA	<i>Fresco entro 24H, in soluzione RNA later con siberino *</i>	Ogni volta che il paziente esegue chirurgia	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
	Congelato, inviato in ghiaccio secco	Una volta al mese	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
Versamento pleurico	Congelato, inviato in ghiaccio secco	Una volta al mese	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
Pellet di cellule da versamento pleurico	Congelato, inviato in ghiaccio secco	Una volta al mese	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
Prelievo Ematico	<i>Fresco entro 24H, in provette EDTA con siberino *</i>	Ogni volta che il paziente esegue il prelievo	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
	Congelato, inviato in ghiaccio secco	Una volta al mese	Genova	Alessandria, Napoli, Catania
Tessuto paraffinato per studio fibre di asbesto	A temperatura ambiente	Ogni 2 mesi	Alessandria	Genova, Napoli, Catania
Tessuto paraffinato per revisione istologica e studio popolazioni leucocitarie	A temperatura ambiente	Ogni 3-4 mesi	Catania	Alessandria, Genova, Napoli
Tessuti congelati per stoccaggio	Congelato, inviato in ghiaccio secco	Ogni volta che il paziente esegue chirurgia	Catania Rodolico	Catania San Marco

*Spedizione a fresco solo se non è possibile la crioconservazione dei campioni.

Preferibile spedizione di campioni congelati e stoccati secondo procedura indicata nel manuale di laboratorio.

**Multiomic aNalysis to Develop a predictive
Signature pIEral mesoThelioma-MINDSET**



UO 1 Alessandria

Invia:
Tessuto e sangue congelato a Genova
Tessuto paraffinato a Catania

Riceve:
Paraffinato da Catania, Genova,
Napoli

UO 2 Genova

Invia:
Tessuto paraffinato a Alessandria e
Catania

Riceve:
Tessuto e sangue congelato da
Alessandria, Napoli, Catania

UO 3 Napoli

Invia:
Tessuto paraffinato a Alessandria e
Catania

Tessuto e sangue congelato a Genova

UO 4 Catania

Invia:
Tessuto paraffinato a Alessandria
Tessuto e sangue congelato a Genova

Riceve
Tessuto paraffinato da Alessandria,
Genova, Napoli

Accettazione Campione AOU Alessandria

Si accetta materiale biologico da lunedì a venerdì

Dalle ore 8.30-17.00

Indirizzo di Spedizione

Dr.ssa Federica Grosso, Dr. Luigi Cerbone, Data Manager Dr.ssa Alessia Garau

Azienda Ospedaliera-Universitaria SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo

Padiglione “Fiandesio”, Terzo Piano, Ufficio Data Manager

Via Venezia, 16

15121 Alessandria

Accettazione Campione AOU Catania

Si accetta materiale biologico da lunedì a venerdì

Dalle ore 8.30-17.00

Indirizzo di Spedizione

Dott.ssa Alessandra Gurrera

AOU Policlinico “G. Rodolico-San Marco”

UOC Anatomia Patologica P.O. San Marco

Ed. B1 V piano

Viale Carlo Azeglio Ciampi

95121 Catania

Indirizzo di Spedizione per materiale da congelare a -80

Prof. Hector Soto Parra

AOU Policlinico “G. Rodolico-San Marco”

P.O. Rodolico

Oncologia Medica

Via Santa Sofia 78

95123 Catania

Accettazione Campione IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Si accetta materiale biologico da Lunedì a Giovedì

- **TESSUTO ENTRO 24 ORE DALL'ESPIANTO**
 - Prima delle 12:30 > lavorato in giornata
 - Dopo le 12:30 > lavorato il giorno successivo
- **VERSAMENTO PLEURICO 24 ORE**
 - Prima delle 15:00 > lavorato in giornata
 - Dopo le 15:00 > lavorato il giorno successivo
- **PRELIEVO EMATICO**
 - Processato in giornata

NESSUNA SPEDIZIONE IL VENERDI'

Indirizzo di Spedizione

Dr. Simona Coco (cell: 340 2702041)
UOS Tumori Polmonari
c/o CBA (Torre B3)
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
L.go R. Benzi 10
16132 Genova - Italy